



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 44 05 178 A 1**

⑳ Aktenzeichen: P 44 05 178.6  
㉔ Anmeldetag: 18. 2. 94  
㉕ Offenlegungstag: 24. 8. 95

㉖ Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**C 07 D 471/10**  
C 07 D 211/66  
A 61 K 31/445  
A 61 B 6/00  
A 61 K 49/00  
A 61 K 51/00  
A 61 K 31/445  
// C07D 521/00  
(C07D 471/10, 221:00,  
235:00, 285:00)

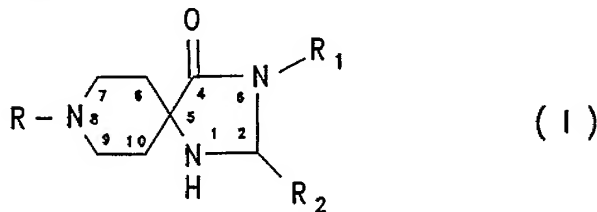
DE 44 05 178 A 1

㉗ Anmelder:  
Hoechst AG, 65929 Frankfurt, DE

㉘ Erfinder:  
Brandau, Wolfgang, Dr., 48161 Münster, DE;  
Samnick, Samuel, Dipl.-Ing., 49078 Osnabrück, DE

㉙ Substituierte 1,3,8-Triaza-spiro(4,5)-decan-4-on-Derivate als Vorstufen zur Herstellung von Pharmazeutika

㉚ Die Erfindung betrifft in den Positionen 2, 3 und 8 substituierte 1,3,8-Triazaspiro[4,5]-decan-4-on-Derivate der Formel I



als Vorstufen für die Herstellung von Neuroleptika, Analgetika und radioaktiv markierte Pharmaka.

DE 44 05 178 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 06. 95 508 034/123

16/34

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft in den Positionen 2, 3 und 8 substituierte 1,3,8-Triazaspiro(4,5)-decan-4-on-Derivate als Vorstufen für die Herstellung von Neuroleptika, Analgetika und radioaktiv markierten Pharmaka, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in der Nuklearmedizin.

In der Pharmakotherapie von Psychosen und psychoreaktiven Störungen besitzen Neuroleptika einen hohen Stellenwert. Der Begriff Neuroleptie bezeichnet einen charakteristischen psychophysiologischen Umstimmungsprozeß, zu dem bei Erhaltenbleiben der intellektuellen Fähigkeiten eine Dämpfung der emotionellen Erregbarkeit, eine Verminderung des Antriebs, der Spontanbewegungen und der Ausdrucksmotorik gehören. Durch Neuroleptika können Halluzinationen, Wahnsymptomatik und psychomotorische Erregbarkeit beseitigt werden. Neben Phenothiazinen haben vor allem Butyrophenone und Diphenylbutylpiperidine als stark wirksame Neuroleptika Bedeutung erlangt.

Darüberhinaus werden Neuroleptika nicht nur therapeutisch, sondern, nach entsprechender Markierung, zur bildgebenden Diagnostik eingesetzt. Bildgebende Verfahren spielen in der Diagnostik von Krankheitsprozessen häufig eine herausragende Rolle, da hiermit ohne operativen Eingriff Organe, Rezeptorsysteme oder Stoffwechselvorgänge sichtbar gemacht werden können.

Die zur Zeit üblichen Methoden werden in zwei Gruppen eingeteilt. Auf der einen Seite stehen die Verfahren, mit denen raumfordernde Prozesse abgebildet werden. Dazu gehören insbesondere Röntgen, Ultraschall und die Computertomographie (CT). Die auf der Resonanz von Atomkernen im Magnetfeld beruhende NMR-Diagnostik kann hier ebenfalls eingeordnet werden.

Auf der anderen Seite stehen die nuklearmedizinischen Verfahren, bei denen nach Injektion eines mit einem radioaktiven Nuklid markierten Präparates die vom Nuklid ausgehende Strahlung mit einer speziellen Kamera ( $\gamma$ -Kamera) registriert und über eine mathematische Auswertung in ein Bild umgesetzt wird. Da in diesem Fall Präparate appliziert werden, die am Metabolismus des betreffenden Organismus teilnehmen, spiegelt das erhaltene Bild den physiologischen Zustand wieder. Bei vielen Krankheiten kann dadurch sehr viel früher ein abnormales Verhalten erkannt werden, als dies durch eine Veränderung der morphologischen Struktur sichtbar wäre. Die Verfahren zeichnen sich daher durch die Möglichkeit einer frühzeitigen Diagnosestellung und einer bildlichen Beschreibung des Funktionszustandes der betreffenden Organe aus.

Da in der NMR-Diagnostik mit Kontrastmitteln auf Basis bestimmter Nuklide (bevorzugt Gadolinium) gearbeitet wird, ist man unter gewissen Umständen auch mit dieser Methode in der Lage, physiologische Aussagen machen zu können.

Die in der Nuklearmedizin oder NMR-Diagnostik einsetzbaren Nuklide müssen eng eingrenzbar Kriterien u. a. bezüglich der Art der Strahlung und der physikalischen Halbwertszeit erfüllen. In Abhängigkeit von der jeweiligen Fragestellung werden u. a. die folgenden Nuklide verwendet:  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{113\text{m}}\text{In}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{62}\text{Cu}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{153}\text{Gd}$  oder andere stabile Gadoliniumisotope.

Herausragende Bedeutung in der Nuklearmedizin besitzen dabei die Isotope Iod-123 und Technetium-99m. Aufgrund ihrer günstigen physikalischen Halbwertszeiten ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ : 6.02 h,  $^{123}\text{I}$ : 13.3 h) und ihrer optimalen  $\gamma$ -Energien ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ : 140 keV,  $^{123}\text{I}$ : 159 keV) haben sie in der Einzelphotonen-Emissions-Tomographie (Single Photon Emission Tomography, SPECT) die größte Verbreitung gefunden.

Die Applikation des aus dem  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Generator zur Verfügung stehenden Technetium-99m, das chemisch als Pertechnetat vorliegt, genügt jedoch nicht allen Anforderungen der nuklearmedizinischen Diagnostik, da nur wenige Organe des Menschen untersucht werden können. Durch Komplexbildung mit einem geeigneten Liganden werden jedoch in der Wirkung vollkommen unterschiedliche Verbindungen erhalten. Auf der Suche nach Radiopharmaka, die organspezifischer wirken, sind in den letzten Jahren eine Reihe von Komplexbildner für radioaktive Nuklide, insbesondere für Technetium-99m, entwickelt worden, die es ermöglichen, Komplexe mit einer genügend hohen In-vivo-Stabilität zu synthetisieren. Nachwievor gibt es aber noch eine Reihe von Fragestellungen, für die noch keine optimalen Präparate verfügbar sind. Hierzu gehört insbesondere die bildliche Darstellung von Stoffwechselvorgängen und Rezeptorsystemen des menschlichen Organismus mittels Technetium-haltiger Radiopharmaka. Die auf dem Gebiet der Technetiumradiopharmaka erzielten Fortschritte wurden von A. M. Verbruggen zusammengefaßt (Eur. J. Nucl. Med. 17, 346—364 (1990)).

Darüberhinaus sind Komplexe mit Ethylencystein aus WO 90/05733, mit Mercaptoacetyltriglycin aus EP-A-0,1250,013, EP-A-0,427,360, EP-A-0,173,424 und US-A-4,883,862, mit Diamidodithiolaten aus EP-A-0,200,492 und EP-A-0,135,160 und mit Bisaminodithiolen aus WO 89/10759, EP-A-0,200,211, WO 89/10758, EP-A-0,279,417, EP-A-0,322,876, EP-A-0,344,724, EP-A-0,163,119 und EP-A-0 381 713 (WO 89/10759) und Diaminomercapto-(thio)ethern aus EP-A-0 542 216 bekannt.

Beim Einsatz von Radiohalogenen für die SPECT kann das Radionuklid, vorzugsweise  $^{123}\text{I}$ , direkt durch eine kovalente Bindung in das Radiopharmakon eingeführt werden. Um die In-vivo-Stabilität zu erhöhen, besteht weiterhin die Möglichkeit, das Radionuklid Iod in Form von Iodallyl-, Iodalkyl- bzw. Iodaryl-Gruppen in eine entsprechende Vorstufe des Radiopharmakons einzuführen. In den letzten Jahren sind eine Reihe von Iodradiopharmaka beschrieben worden, mit denen bestimmte Stoffwechselvorgänge und Rezeptorsysteme des menschlichen Organismus bildlich darstellbar sind. Die auf diesen Gebieten erzielten Fortschritte wurden von M. Diksic und R.C. Reba in: Radiopharmaceuticals and brain pathology studied with PET and SPECT, CRC Press Inc., Boca Raton, Florida, 1991, zusammengefaßt.

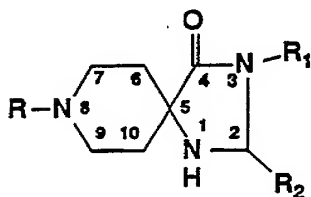
Über die Möglichkeiten der SPECT hinaus zeigt die Verwendung von Positronen-Strahlern in der Positronen Emissions Tomographie (PET) entscheidende Vorteile. Durch die Verwendung von Positronen -emittierender Nuklide körpereigener Elemente, vorzugsweise  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ , und  $^{15}\text{O}$ , bietet sich hier die Möglichkeit, Stoffwechselvorgänge ohne störenden Einfluß eines Fremdnuklides in vivo darzustellen. Hierzu zählt auch das Isotop  $^{18}\text{F}$ , das zwar kein Strukturelement der organischen Substanzen darstellt, das aber in organischen Verbindungen als ein

Wasserstoffsubstituent gilt. Mit der PET-Methode können darüberhinaus Stoffwechselvorgänge sowie die Rezeptordichte oder die Konzentrationsverteilung einer chemischen Substanz ohne Eingriff am lebenden Organismus quantifiziert werden.

Allen bildgebenden Verfahren ist gemeinsam, daß, um die Strahlenbelastung des Patienten gering zu halten, Nuklide mit kurzen physikalischen Halbwertszeiten eingesetzt werden müssen. Diese Halbwertszeiten reichen von Minuten ( $^{15}\text{O}$ : 2 min) bis Stunden ( $^{123}\text{I}$ : 13,3 h). Im Gegensatz zu Methoden der klassischen pharmazeutischen Chemie erfordert dies äußerst schnelle Reaktionssequenzen.

Aufgabe der Erfindung war es nun, geeignete Vorstufen zu synthetisieren, die in einfachen, schnellen Reaktionen zum eigentlichen Radiopharmakon oder Pharmakon umgesetzt werden können. Ebenso war es Aufgabe der Erfindung, ein Verfahren bereitzustellen, mit dem diese Vorstufen in die eigentlichen Radiopharmaka umgesetzt werden.

Die Lösung der Aufgabe besteht in der Bereitstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, die neben den Substituenten  $R$ ,  $R_1$  und  $R_2$ , in Position 1 eine sekundäre Aminfunktion aufweisen,



Formel I,

wobei

$R$   $\text{H}$ ,  $-(\text{CHR}_3)_a-\text{CH}_2\text{R}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_a-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_a-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}_3)_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_b-(\text{CO})-\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_3$ ,  
 $-(\text{CHR}_3)_a-(\text{CO})-\text{R}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_b-\text{CH}(\text{OH})-\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_b-\text{C}(\text{OH})-(\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}_3)_2$ ,  
 $-(\text{CH}_2)_b-\text{C}(\text{OCH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_3$ ,  $(\text{CH}_2)_b-\text{C}(\text{SCH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_a-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}_3)_2$ ,  
 $-(\text{CH}_2)_b-\text{C}(\text{OCH}_2)_3-\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_b-\text{C}(\text{SCH}_2)_3-\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_3$ ,  
 $R_1$  und  $R_2$  gleich oder verschieden sind und  $\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)_a-\text{CH}_3$ ,  $-(\text{CHR}_3)_a-\text{CH}_2\text{R}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_a-\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_3$  bedeuten,

wobei

$R_3$   $\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)_a-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CONR}'\text{R}''$ ,  $-\text{OR}'$ ,  $-\text{SO}_3\text{R}'$ ,  $-\text{OCOR}'$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{CONHCH}_2\text{COOH}$ ,  $-\text{SR}'$ ,  
 $-\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{COR}'$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$  oder  $\text{I}$  oder einen 5- oder 6gliedrigen Heterocyclus mit 1 bis 3 Heteroatomen aus der Reihe  $\text{N}$ ,  $\text{S}$  oder  $\text{O}$ , bedeuten, wobei

$R'$  und  $R''$  gleich oder verschieden sind und  $\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)_b\text{CH}_3$ , Phenyl,  $p$ -Hydroxyphenyl,  $N$ -Piperidiny,  $N$ -Piperazinyl oder  $N$ -Morpholinyl, und

$a$  und  $b$  unabhängig voneinander eine ganze Zahl von 0 bis 20, vorzugsweise von 0 bis 10 bedeuten.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen  $R$   $\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)_a-\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_b-(\text{CO})-\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_3$ , oder  $-(\text{CH}_2)_b-\text{CH}(\text{OH})-\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_3$  bedeutet.

$R_3$  ist bevorzugt  $\text{H}$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$  oder  $\text{I}$  und  $-\text{OR}'$ , wobei  $R' = \text{CCH}_2)_b\text{CH}_3$  bedeutet.

$a$  und  $b$  sind bevorzugt unabhängig voneinander jeweils eine ganze Zahl von 0 bis 5, vorzugsweise von 0 bis 2.

Ganz bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

$R_1$  und  $R_2$  gleich sind und Wasserstoff oder  $-(\text{CH}_2)_a-\text{CH}_3$

$R$  Wasserstoff,  $-(\text{CH}_2)_a-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}_3$  oder  $(\text{CH}_2)_b-(\text{CO})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}_3$  und

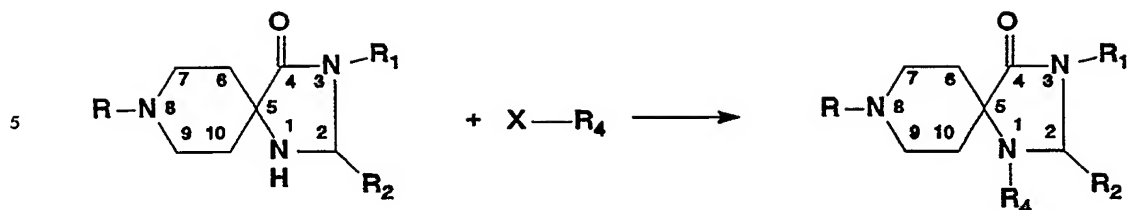
$R_4$  Wasserstoff,  $-(\text{CH}_2)_a-\text{CH}_3$  oder  $-(\text{CH}_2)_b-(\text{CO})-(\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}_3)$  bedeuten, wobei

$a$  und  $b$  unabhängig voneinander 0 oder 1 und

$R_3$  Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder Iod

bedeuten.

Die erfindungsgemäße Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel I mit Elektrophilen  $X-\text{R}_4$  führt zu Verbindungen der allgemeinen Formel II

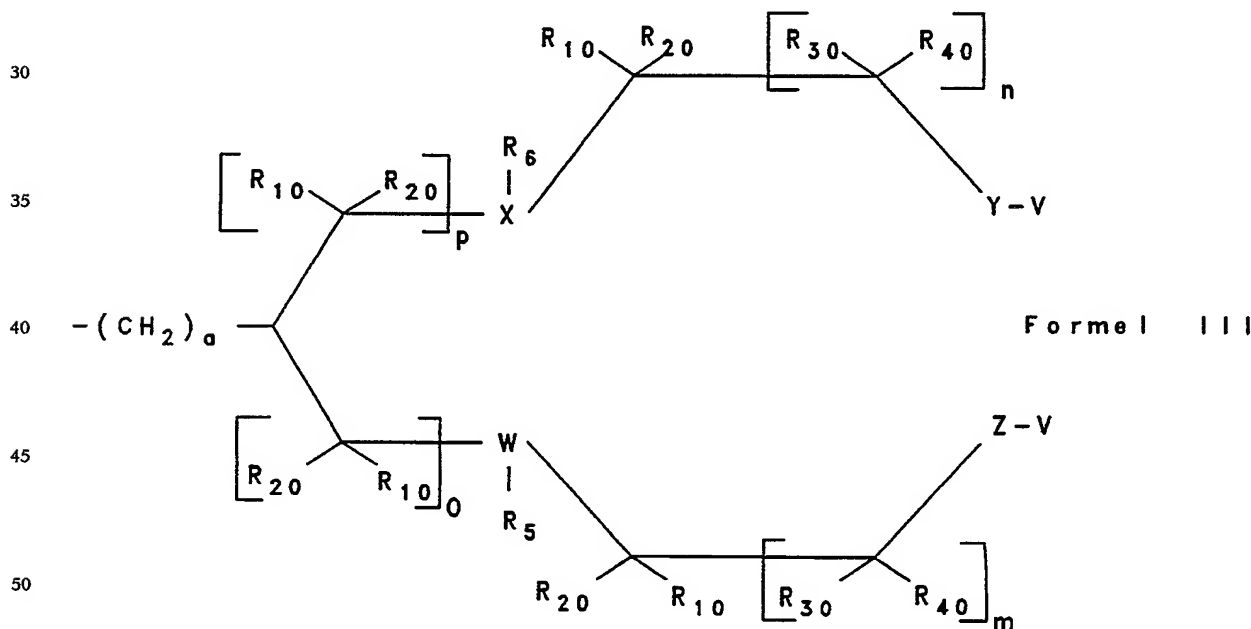


Formel I

Formel II

wobei

20 X eine nucleophile Abgangsgruppe, insbesondere Chlor, Brom oder Tosylat bedeutet und  
 R<sub>4</sub> einen für R genannten Rest bedeutet, wobei in diesen Resten eine oder mehrere Kohlenstoffatome durch  
<sup>11</sup>C-Kohlenstoff ersetzt sind oder ein oder mehrere Stickstoffatome durch <sup>13</sup>N-Stickstoff ersetzt sind oder ein  
 oder mehrere Sauerstoffatome durch <sup>15</sup>O-Sauerstoff ersetzt sind oder ein oder mehrere Halogenatome einer  
 25 Halogensorte F, Cl, Br oder I durch ein entsprechendes radioaktives Isotop ersetzt sind oder einen Rest der  
 Formel III, der mindestens ein <sup>99m</sup>Tc Isotop chelatisiert, bedeutet,



wobei

55 W, X, Y und Z unabhängig voneinander N oder S bedeuten,  
 R<sub>10</sub> und R<sub>20</sub> zusammen jeweils doppelt gebundenes O oder S bedeuten und/oder  
 R<sub>10</sub>, R<sub>20</sub>, R<sub>30</sub>, R<sub>40</sub>, R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> gleich oder verschieden sind und  
 H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-CH<sub>3</sub>, -COOR', -CONR', -CONR'R'', -OR', -SO<sub>3</sub>R', -OCOR', -SO<sub>2</sub>NR'R'',  
 -CONHCH<sub>2</sub>COOH, -SR', -NR'R'', -COR', bedeuten,

wobei

60 R' und R'' gleich oder verschieden sind und  
 H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>CH<sub>3</sub>, Phenyl, p-Hydroxyphenyl, N-Piperidiny, N-Piperaziny oder N-Morpholinyl bedeuten,  
 V H, -COCH<sub>3</sub>, -COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -COCH<sub>2</sub>OH, -COCH<sub>2</sub>COOH oder eine andere  
 geeignete Schwefel-Schutz-Gruppe bedeutet und  
 65 m, n, o und p jeweils unabhängig voneinander 0, 1 oder 2 und  
 a und b jeweils unabhängig voneinander eine ganze Zahl von 0 bis 20, vorzugsweise von 0 bis 10, bedeuten.

Bevorzugte Chelatbildner der Formel III sind diejenigen, bei denen  
 Y und Z S,

X und W N ist,

R<sub>10</sub> und R<sub>20</sub> zusammen einen doppelt gebundenen Sauerstoff bedeutet und/oder

R<sub>10</sub>, R<sub>20</sub>, R<sub>30</sub>, R<sub>40</sub>, R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> gleich oder verschieden sind und -H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>CH<sub>3</sub>, -COOR', -CONR'R'', -NR'R'' oder -OR' bedeuten,

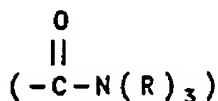
wobei R' und R'' gleich oder verschieden sind und H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>CH<sub>3</sub>, Phenyl oder p-Hydroxyphenyl bedeuten,

V -H, -COCH<sub>3</sub>, -COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> oder -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> bedeutet,

m, n, o und p identisch sind und 0, 1 oder 2 und

a und b identisch sind und eine ganze Zahl von 0 bis 5 bedeuten.

Ganz besonders bevorzugte Chelatbildner der Formel III sind diejenigen, bei der m, n, o und p identisch sind und 1 oder 2, vorzugsweise 1 sind. In diesem Fall sind R<sub>10</sub> und R<sub>20</sub> jeweils Wasserstoff oder R<sub>10</sub> und R<sub>20</sub> bilden zusammen ein doppelt gebundenes O, sofern mit dem benachbarten X oder W eine Carbonylamidostruktur



ausgebildet wird,

R<sub>30</sub> zusammen mit R<sub>40</sub> -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-CH<sub>3</sub> bedeutet, wobei a eine ganze Zahl von 0 bis 5 ist und

R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-CH<sub>3</sub> bedeuten, wobei a eine ganze Zahl von 0 bis 5 ist.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel II,

in denen R, R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> entsprechend wie bei den Verbindungen der allgemeinen Formel I gewichtet sind und darüberhinaus

R<sub>4</sub> (CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-R<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-(CO)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-R<sub>3</sub>, wobei

R<sub>3</sub> H, -CONR'R'', OR', -SO<sub>3</sub>R', F, Cl, Br, I oder -NR'R'' ist,

bedeutet, wobei

a und b unabhängig voneinander 0 oder 1 und

R' und R'' gleich oder verschieden sind und H oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-CH<sub>3</sub> bedeuten.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel II, in denen R<sub>4</sub> jeweils nur ein einziges radioaktives Isotop eines der angegebenen Elemente enthält. Insbesondere bevorzugt ist hierbei <sup>123</sup>I oder <sup>11</sup>C. Sofern R<sub>4</sub> ein Rest der Formel III bedeutet, ist als radioaktives Isotop <sup>99m</sup>Tc bevorzugt. Schließlich ist R<sub>4</sub> besonders bevorzugt ein Rest der Formel III.

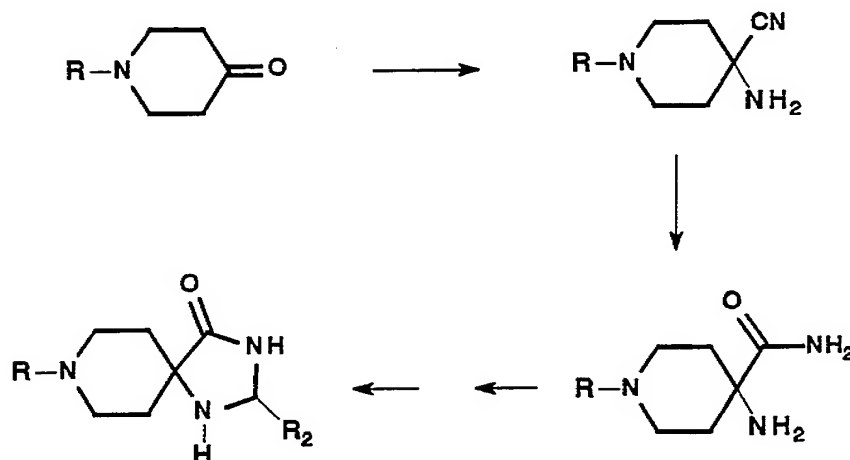
Weiterhin betrifft die Erfindung eine Verbindung der Formel II, herstellbar nach einem Verfahren, indem eine Verbindung der Formel I mit R<sub>4</sub>X umgesetzt wird.

Schließlich betrifft die Erfindung die Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel II als Neuroleptikum, als Analgetikum oder allgemein als Pharmakon in der Nuklearmedizin.

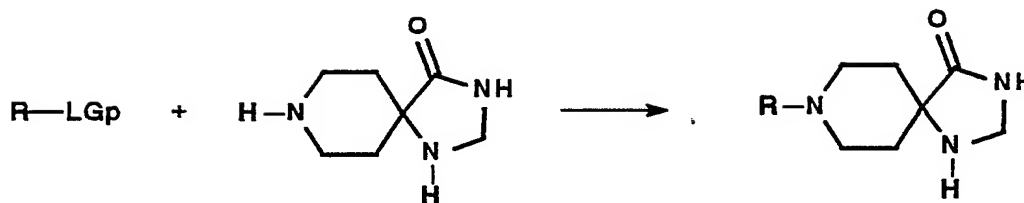
Die Erfindung betrifft daneben ein Diagnostikum enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel II zur Anwendung in der Nuklearmedizin.

Verbindungen der Formel I werden nach den allgemeinen Reaktionsschemata 1 oder 2 synthetisiert,

Schema 1



Schema 2

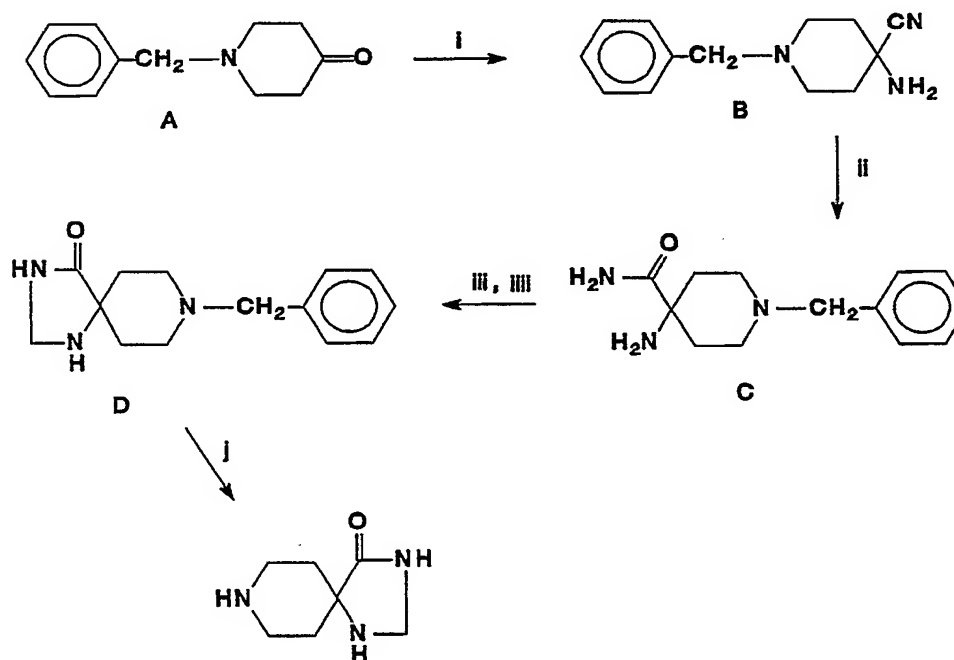


wobei X eine Abgangs-Gruppe darstellt und R die oben definierte Bedeutung hat.

Die Synthese von 8-benzyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-on (D) geht von allgemein zugänglichem 1-benzyl-4-oxo-piperidine (A) aus. 1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-on (E) wurde durch Hydrierung mittels Palladiumkohle als Katalysator aus Verbindung D erhalten.

Schema 3 zeigt den Reaktionsverlauf, der zu den Verbindungen D und E führt. Die Synthesen selbst sind in Beispiel 1 und in Beispiel 2 beschrieben.

Schema 3



(I) KCN/ NH<sub>4</sub>Cl; (II) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; (III) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/ H(CO) NH<sub>2</sub>; (IIII) NaBH<sub>4</sub>;  
(J) H, Pd/C

Beispiel 1

Synthese von 8-benzyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-on (D)

Darstellung von 1-benzyl-4-cyano-4-amino-piperidin (B)

Zu einer Lösung aus 8,25 g (0,125 mol) KCN und 6,95 g (0,125 mol) NH<sub>4</sub>Cl in 35 ml H<sub>2</sub>O wurden 21,79 g (0,115 mol) 1-benzyl-4-oxo-piperidin, gelöst in 15 ml wasserfreiem Ethanol, zugetropft. Nachdem die Reaktionslösung 48 h bei 23°C gerührt worden war, wurde das Rohprodukt mit Methylenchlorid (3 × 150 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden mit H<sub>2</sub>O (2 × 150 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Es verblieb ein gelbes Öl, das chromatographisch (Kieselgel, Methylenchlorid / Methanol 9 : 1) gereinigt wurde. 25,60 g (95%) des Aminonitrils (A) konnten erhalten werden.

IR [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3300 ( $\text{NH}_2$ ), 3090, 3050, 1590 (Ph), 2260 (CN).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , ppm): 7.30 (m, 5H, ArH), 3.50 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{—Ph}$ ), 2.8—1.73 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 1.80 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ).

#### Darstellung von 1-Benzyl-4-carbamoyl-4-amino-piperidin (C)

Zu 150 ml  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (95%) wurden 8.0 g (37.16 mmol) von Verbindung B portionsweise zugegeben und 10 min bei  $70^\circ\text{C}$  gerührt. Man ließ auf Raumtemperatur abkühlen, bevor die Mischung in 500 ml Eiswasser aufgenommen und vorsichtig mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  auf pH 10—11 eingestellt wurde. Das Produkt wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die organische Phase mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingedampft. Durch Kristallisation des Rückstandes in EtOH konnten 6.70 g (78%) der Verbindung C erhalten werden.

IR [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3300 ( $\text{NH}_2$ ), 3080—3000, 1590 (Ph), 1650 (Amid  $\text{C=O}$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm): 7.75 (cl, 1H, Amid H), 7.50 (m, 5H, ArH), 6.15 (s, 1H, Amid H), 3.80 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{—Ph}$ ), 3.0 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.5 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.80 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 1.75 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

#### Darstellung von 8-benzyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-on (D)

Zu einer Mischung aus 12.0 g (50.0 mmol) von Verbindung C in 53.6 g Formamid wurden 13.5 g Schwefelsäure 97% zugegeben und 20 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung wurden 20 ml Wasser zugegeben und mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  auf pH 10—11 eingestellt. Das Produkt wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die organische Phase mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in MeOH gelöst und mit 3.0 g (10.6 mmol)  $\text{NaBH}_4$  60 min bei  $60^\circ\text{C}$  gerührt. Nach Zugabe von 15 ml  $\text{H}_2\text{O}$ , wurde mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach der Chromatographie des Rückstandes (Kieselgel,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{—MeOH}$  9 : 1) und Rekrystallisation aus Ethylacetat konnten 7.70 g (63%) von Verbindung D isoliert werden.

IR [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3290 ( $\text{NH}_2$ ), 3080—3000, 1590 (Ph), 1630 (Amid  $\text{C=O}$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm): 8.50 (s, 1H, Amid H), 7.32 (m, 5H, ArH), 6.80 (s, 1H, NH), 4.85 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.55 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{—Ph}$ ), 2.90—2.0 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ ).

#### Beispiel 2

#### Synthese von 1,3,8-Triazaspiro[4,5]decanon (E).

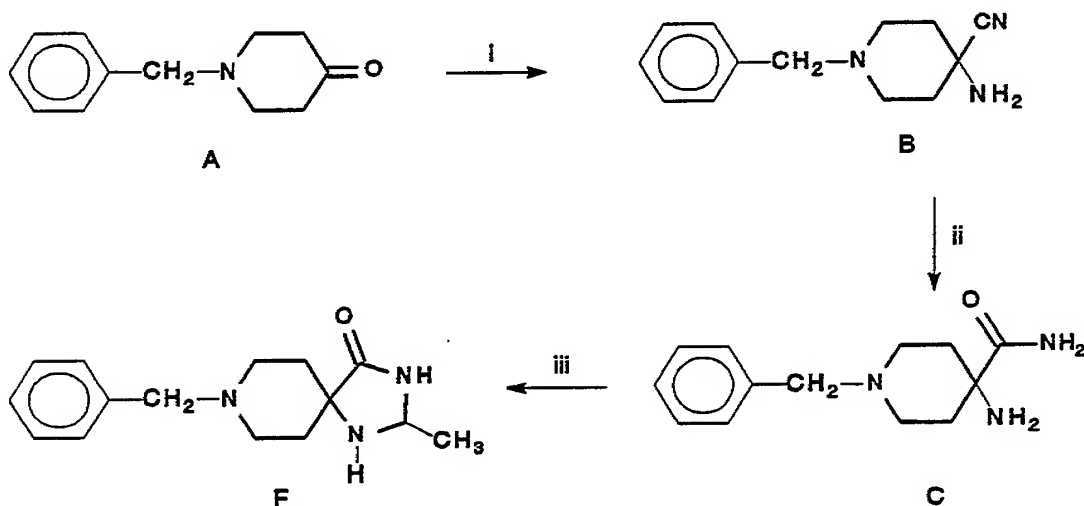
0.5 g (2.0 mmol) von Verbindung (D) wurden in 20 ml Methanol gelöst. 0.5 g  $\text{PdO/C}$  (10%) und 1 ml ethanolische  $\text{HCl}$  (5N) wurden zugegeben, bevor die Mischung 5 h im Laborautoklaven bei  $37^\circ\text{C}$  ( $p = 10$  bar) hydriert wurde. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am abgezogen. Der Rückstand wurde mit kaltem Methanol gewaschen und das Salz abfiltriert. Man erhielt insgesamt 0.45 g (82%) Hydrochlorid von Verbindung (E).

IR [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3150, 1950 (+  $\text{NH}_3$ ), 2900—2810 ( $\text{CH}_2$ ), 1620 (Amid  $\text{C=O}$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm): 8.47 (s, 1H, Amid H), 4.90 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.50—2.90 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.20—1.80 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.50 (s, 1H, NH), 1.25 (s, 1H, NH).

Schema 4 zeigt exemplarisch den Reaktionsverlauf einer an der Position 2 alkylierten Verbindung der allgemeinen Formel I. Die Synthese ist in Beispiel 3 beschrieben.

Schema 4



(i)  $\text{KCN}/\text{NH}_4\text{Cl}$ ; (ii)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ; (iii)  $(\text{Ac})_2\text{O}/\text{Toluol}$

## Beispiel 3

## Synthese von 8-Benzyl-2-methyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]-decan-4-on (F).

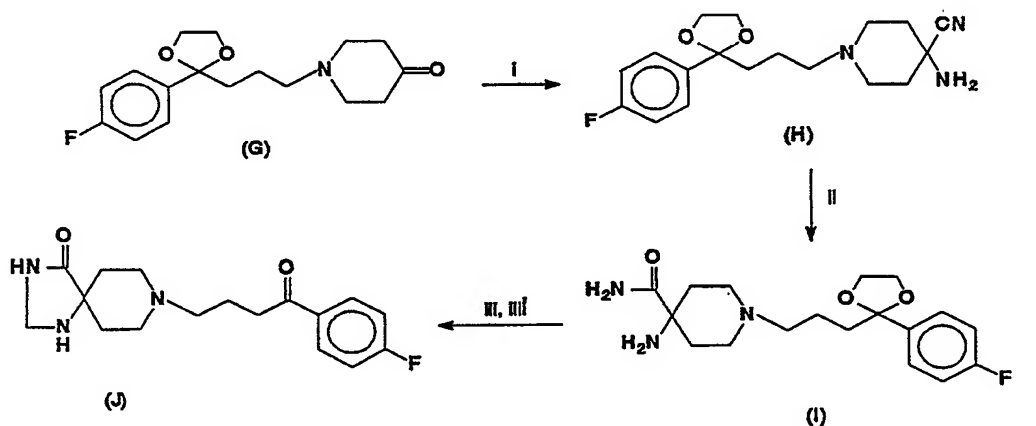
6.0 g (25.0 mmol) von Verbindung C, 3.0 g (29.0 mmol) Acetanhydrid und 40.0 g wasserfreies Toluol wurden 30 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen auf RT wurden 10 ml H<sub>2</sub>O und NH<sub>4</sub>OH zugegeben (pH 10–11). Die wäßrige Phase wurde getrennt und noch einmal mit Toluol geschüttelt. Die vereinten organischen Phasen wurden über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 50 ml EtOH gelöst und mit 3.0 g (10.6 mmol) NaBH<sub>4</sub> 60 min bei 70°C gerührt. Die Mischung wurde erneut mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O ausgeschüttelt und die organische Phase nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde an Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9 : 1) chromatographiert. 3.0 g (46%) 8-Benzyl-2-methyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]-decan-4-on (F) wurden isoliert.

IR [cm<sup>-1</sup>]: 3300 (NH), 3200, 1690 (Amid NH and Amid C=O), 2900–2810 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): 8.47 (s, 1H, Amid H), 7.30 (m, 5H, ArH), 4.20 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.65 (m, 1H, CH), 3.50–2.90 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.20–1.80 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.50 (s, 1H, NH).

Schema 5 zeigt den Reaktionsverlauf zur Darstellung von 8-[3-(4-Fluorobenzoyl)propyl]-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-on (J), während Umsetzungsbeispiele von Verbindungen der allgemeinen Formel I zur allgemeinen Formel II dem Schema 6 zu entnehmen sind. Die Synthesen selbst sind in den Beispielen 4, 5, 6 und 7 beschrieben.

Schema 5

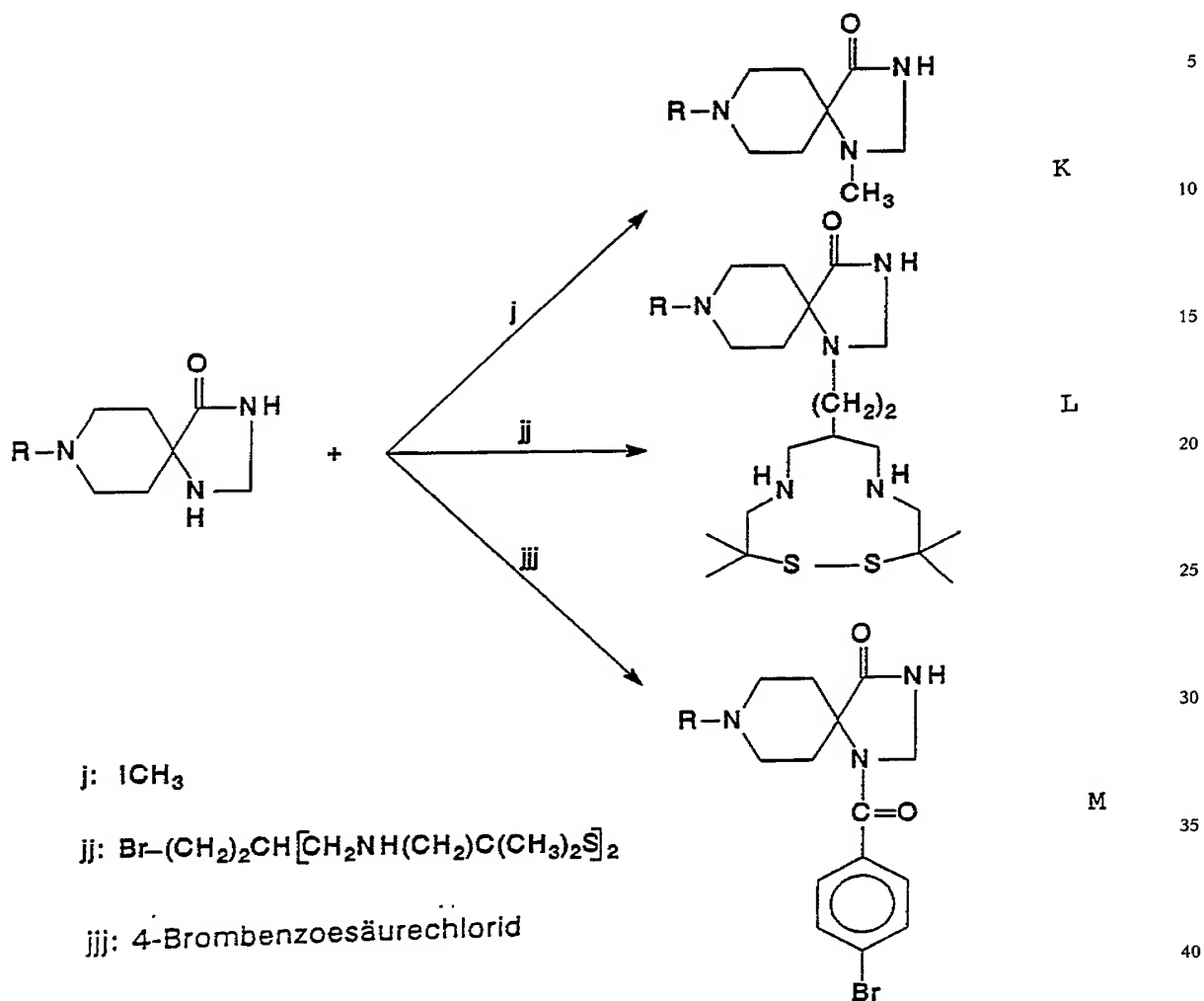


(I) KCN/ NH<sub>4</sub>Cl ; (II) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ; (III, III') AcOH/ HC(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>, NaBH<sub>4</sub>; (IV) H<sup>+</sup>/ Na<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub>

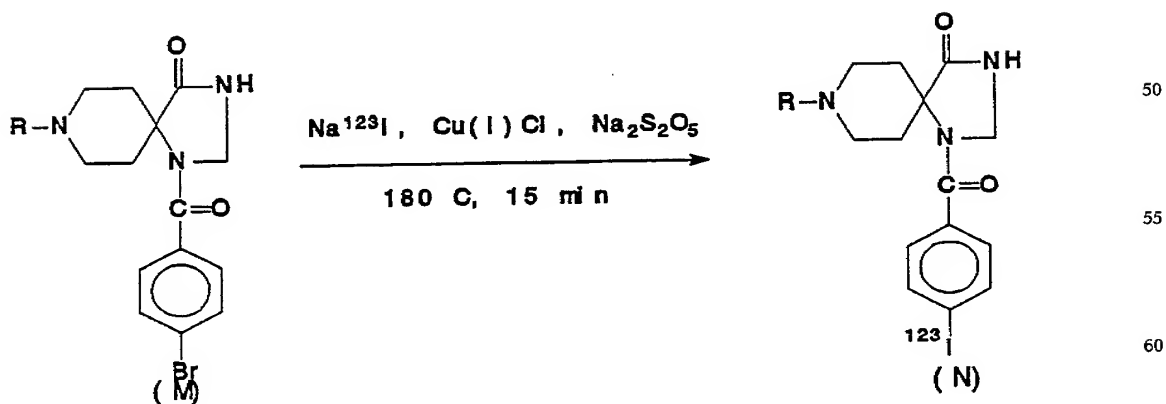
Die direkte Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel I mit z. B. I<sup>11</sup>CH<sub>3</sub> liefert eine Positronen emittierende Verbindung für einen eventuellen Einsatz in der Positronen Emission Tomographie (PET). Die Verbindung L ist eine Vorstufe für die Metallkomplexierung wie z. B. <sup>99m</sup>Tc, während die Verbindung M ein Brom-Iodaustauschfähiges Molekül für einen eventuellen SPECT-Einsatz darstellt. Eine solche Brom-[<sup>123</sup>I]Iod-Austauschreaktion wird im Schema 7 dargestellt. Der Reaktionsablauf sowie die trägerfreie Isolierung von 8-Benzyl-1-(4-[<sup>123</sup>I]iodbenzoyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-on (N) sind am Beispiel 8 beschrieben.



Schema 6



Schema 7



Beispiel 4

Synthese von 8-[3-(4-Fluorobenzoyl)-propyl]-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-on (I).

Darstellung von Verbindung (H)

Zu einer Lösung aus 6.54 g (0.1 mol) KCN, 5.40 g (0.1 mol)  $\text{NH}_4\text{Cl}$  und 4 ml  $\text{NH}_4\text{OH}$  (25%) in 20 ml Wasser wurden 28.40 g (0.092 mol) von Verbindung (G), gelöst in 10 ml EtOH, langsam zugetropft. Nach 48 h bei 23°C wurde das Rohprodukt mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Nach chromatographischer Reinigung des Rückstandes an Kieselgel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9 : 1) wurden 24.0 g (71%) von Verbindung H isoliert.

IR [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3300 ( $\text{NH}_2$ ), 3090 – 3030, 1600 (Ph), 2950 – 2800 ( $\text{CH}_2$ ), 2256 (CN), 1190 – 1030 (C – O).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm): 7.83 (m, 2H, ArH), 7.0 (m, 2H, ArH), 4.0 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.79 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 2.75 – 2.50 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.35 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.05 – 1.60 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 1.95 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ).

#### Darstellung von Verbindung I

1.0 g (2.99 mmol) von Verbindung H wurde portionsweise zu 11.0 ml Schwefelsäure (95%) zugegeben und 10 min bei 70°C gerührt. Nach weiteren 60 min bei RT wurde die Mischung in 50 g Eiswasser aufgenommen und mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  auf (pH 10 – 11) gebracht. Nach Extraktion mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden die vereinten organischen Extrakte mit Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand kristallisierte aus Aceton und lieferte 0.79 g (95%) von Verbindung I.

IR [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3391 ( $\text{NH}_2$ ), 3260, 1650 (Amid NH and C=O), 3080 – 3000, 1590 (Ph), 1170 – 1030 (C – O).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , ppm): 8.0 (m, 2H, ArH), 7.35 (s, 1H, Amid H), 7.10 (m, 2H, ArH), 5.20 (sch, 1H, Amid H), 3.0 – 1.85 (m, 12H,  $\text{CH}_2$ ), 1.40 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 1.30 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

#### Darstellung von 8-[3-(4-Fluorobenzoyl)-propyl]-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-on (J)

1.60 g (5.26 mmol) von Verbindung I, 35.0 g  $\text{HC}(\text{OEt})_3$ , 24.0 g Toluol und 10.0 g HOAc wurden 40 h bei 135°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde die Reaktionsmischung mittels  $\text{NH}_4\text{OH}$  auf (pH 10 – 11) gebracht. Die Toluolphase wurde getrennt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in 30 ml EtOH gelöst und mit 0.75 g (2.60 mmol)  $\text{NaBH}_4$  60 min bei 80°C gekocht. Das Lösungsmittel wurde abgezogen und der Rückstand mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Wasser}$  ausgeschüttelt. Die vereinten organischen Extrakte wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingedampft. 1.0 g eines farblosen Pulvers wurde isoliert. Das Pulver wurde in 10 ml Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst. Nach Zugabe von 0.50 g (1.65 mmol)  $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  und 0.36 g  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (97%) wurde 30 min bei 70°C gerührt und auf RT gekühlt. 10 g Eiswasser und  $\text{NH}_4\text{OH}$  wurden zugegeben (pH 10 – 11) und das Rohprodukt mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  8 : 2) konnten 0.90 g (56%) von Verbindung J isoliert werden.

IR [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3290 (NH), 3080 – 3000, 1590 (Ph), 2920 – 2880 ( $\text{CH}_2$ ), 1630 (Amid C=O).

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO, ppm): 8.05 (m, 2H, ArH), 7.85 (s, 1H, Amid H), 7.30 (m, 2H, ArH), 3.30 (s, 1H, NH), 3.10 – 1.50 (m, 14H,  $\text{CH}_2$ ), 1.20 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

#### Beispiel 5

##### Synthese von 8-Benzyl-1-methyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-on (K)

1.10 mg (4.42 mmol) von Verbindung D wurden in 5 ml wasserfreiem THF gelöst. 0.25 mg (0.42 mmol) KOH wurden zugesetzt und 0.60 g (4.42 mmol)  $\text{ICH}_3$  unter Kühlung langsam zugetropft. Man rührte 10 min und schüttelt die Mischung mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ . Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Das farblose Feststoff wurde mit kaltem EtOAc gewaschen. Man erhielt 1.13 g (99%) der Verbindung K.

IR [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3207, 1701 (NH, C=O von Amid), 3080, 1490 (Aryl), 2940 – 2880 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm): 7.30 (m, 5H, ArH), 6.95 (s, 1H, Amid H), 4.10 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.55 (s, 2H,  $\text{CH}_2$  – Ph), 2.75 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.80 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ).

#### Beispiel 6

##### Synthese von

##### 7-[2'-(8-Benzyl-4-oxo-1,3,8-triaza-spiro[4,5]decanoethyl)]-3,3,11,11-tetramethyl-1,2-dithia-5,9-diazacycloundecan (L)

0.20 g (0.81 mmol) von Verbindung D und 86 mg (0.16 mmol) 7-(2'-Bromoethyl)-3,3,11,11-tetramethyl-1,2-dithia-5,9-diazacycloundecan-hydrobromid<sup>1)</sup> in 5 ml MeOH wurden 72 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen und nach chromatographischer Reinigung des Rückstandes an Kieselgel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9 : 1) erhielt man 245 g (58%) eines gelblichen Öls.

IR [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3330 (Amin), 3200, 1701 (NH, C=O von Amid), 3080, 1590 (Aryl), 2940 – 2880 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ , CH).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm): 8.46 (s, 1H, Amid H), 7.30 (m, 5H, ArH), 4.87 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.60 (s, 2H,  $\text{CH}_2$  – Ph), 3.10 – 2.40 (m, 15H, CH,  $\text{CH}_2$ ), 2.0 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.70 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.52 (s, 2H, NH), 1.40 – 1.10 (m, 12H,  $\text{CH}_3$ ).

## Beispiel 7

## Synthese von 8-Benzyl-1-(4-brombenzoyl)-1,3,8-triaza-spiro[4,5]decan-4-on (M)

240 g (9.20 mmol) von Verbindung D wurden in 5 ml THF gelöst und mit 1.0 g (4.60 mmol) 4-Brombenzoylchlorid in 5 ml THF gelöst, langsam versetzt. Nach 20 h bei RT wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit Wasser verdünnt, mit  $\text{NH}_4\text{OH}$  auf pH 10 alkalisch gemacht und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Nach Abzug des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand chromatographisch an Kieselgel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  8 : 2) gereinigt. Man erhielt 1.60 g (80%) der Verbindung M als Öl, das beim Stehenlassen im Kühlschrank fest wurde.

IR [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3220, 1630 (NH, C=O von Amid), 3100–3010, 1590 (Aryl), 2940–2880 (aliph.  $\text{CH}_2$ ), 1740 (C=O).  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm): 8.50 (s, 1H, Amid H), 7.90 (m, 2H, ArH), 7.30 (m, 5 H, ArH), 6.90 (m, 2H, ArH), 4.70 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.60 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ —Ph), 2.95 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.0 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ).

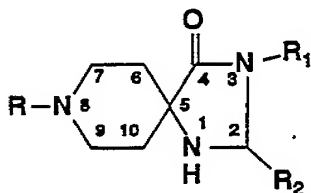
## Beispiel 8

Darstellung und trägerfreie Isolierung von 8-Benzyl-1-(4-[ $^{123}\text{I}$ ]iodbenzoyl)-1,3,8-triaza-spiro[4,5]decan-4-on (N)

5.0 l wäßriger  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ -Lösung (4 mg/ml) werden zur  $\text{Na}^{123}\text{I}$ -Lösung (50–60 MBq) addiert und das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft. Man gibt 5.0 l  $\text{Cu(I)Cl}$ -Lösung und 100 l einer Lösung aus 0.5 mg (1.17 mol) Verbindung M in 100 l Eisessig zu und erhitzt 15 min auf  $180^\circ\text{C}$ . Das Lösungsmittel wird erneut im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit 150 l EtOH (99%) versetzt. Es folgt die Isolierung der iodierten Verbindung N mittels HPLC Säule (Spherisorb A5, PC18,  $250 \times 4$ , MeOH/Phosphatpuffer pH 8, 50 : 50). 8-Benzyl-1-(4-[ $^{123}\text{I}$ ]iodbenzoyl)-1,3,8-triaza-spiro[4,5]decan-4-on (N) wird trägerfrei nach 9 min isoliert.

## Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel I,



Formel I,

wobei

$\text{R}$  H,  $-(\text{CHR}_3)_a-\text{CH}_2\text{R}_3$ ,  $(\text{CH}_2)_a-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}_3$ ,  $(\text{CH}_2)_a-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}_3)_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_b-(\text{CO})-\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_3$ ,  
 $(\text{CHR}_3)_a-(\text{CO})-\text{R}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_b-\text{CH}(\text{OH})-\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_b-\text{C}(\text{OH})(\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}_3)_2$ ,  
 $-(\text{CH}_2)_b-\text{C}(\text{OCH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_3$ ,  $(\text{CH}_2)_b-\text{C}(\text{SCH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_a-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}_3)_2$ ,  
 $-(\text{CH}_2)_b-\text{C}(\text{OCH}_2)_3-\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_3$  oder  $-(\text{CH}_2)_b-\text{C}(\text{SCH}_2)_3-\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_3$  bedeutet

$\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  gleich oder verschieden sind und H,  $-(\text{CH}_2)_a-\text{CH}_3$ ,  $-(\text{CHR}_3)_a-\text{CH}_2\text{R}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_a-\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_3$  bedeuten,

wobei

$\text{R}_3$  H,  $(\text{CH}_2)_a-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CONR}'\text{R}''$ ,  $-\text{OR}'$ ,  $-\text{SO}_3\text{R}'$ ,  $-\text{OCOR}'$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{CONHCH}_2\text{COOH}$ ,  $-\text{SR}'$ ,  
 $-\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{COR}'$ , F, Cl, Br oder I oder einen 5- oder 6gliedrigen Heterocyclus mit 1 bis 3 Heteroatomen

aus der Reihe N, S oder O, bedeutet, wobei  
 $\text{R}'$  und  $\text{R}''$  gleich oder verschieden sind und H,  $-(\text{CH}_2)_b\text{CH}_3$ , Phenyl, p-Hydroxyphenyl, N-Piperidiny, N-Piperaziny oder N-Morpholiny, und

a und b unabhängig voneinander eine ganze Zahl von 0 bis 20 bedeuten.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, in denen gemäß Formel I  $\text{R}$  H,  $-(\text{CH}_2)_a-\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_3$ ,  
 $(\text{CH}_2)_b-(\text{CO})-\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_3$  oder  $-(\text{CH}_2)_b-\text{CH}(\text{OH})-\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_3$  und

$\text{R}_3$  H, F, Cl, Br oder I und  $-\text{OR}'$ , wobei  $\text{R}'-\text{C}(\text{CH}_2)_b\text{CH}_3$  bedeutete und

a und b unabhängig voneinander sind und jeweils eine ganze Zahl von 0 bis 5 bedeuten.

3. Verbindungen nach den Ansprüchen 1 oder 2, in denen gemäß Formel I

$\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  gleich sind und Wasserstoff oder  $-(\text{CH}_2)_a-\text{CH}_3$

$\text{R}$  Wasserstoff,  $-(\text{CH}_2)_a-\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_3$  oder  $-(\text{CH}_2)_b-(\text{CO})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}_3$  und

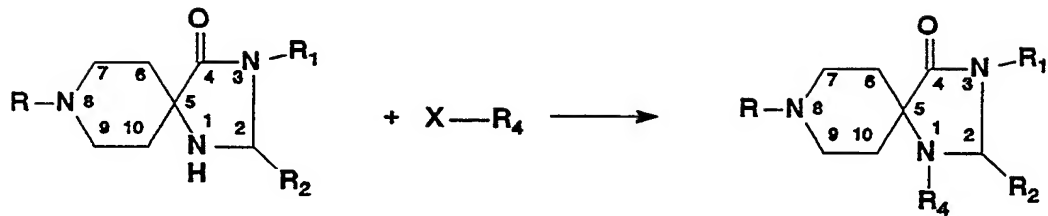
$\text{R}^4$  Wasserstoff,  $-(\text{CH}_2)_a-\text{CH}_3$  oder  $-(\text{CH}_2)_b-(\text{CO})-(\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}_3)$  bedeuten, wobei

a und b unabhängig voneinander 0 oder 1 und

$\text{R}^3$  Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder Iod

bedeuten.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel II, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 mit einem Elektrophilen der Formel  $\text{X}-\text{R}_4$  umgesetzt werden

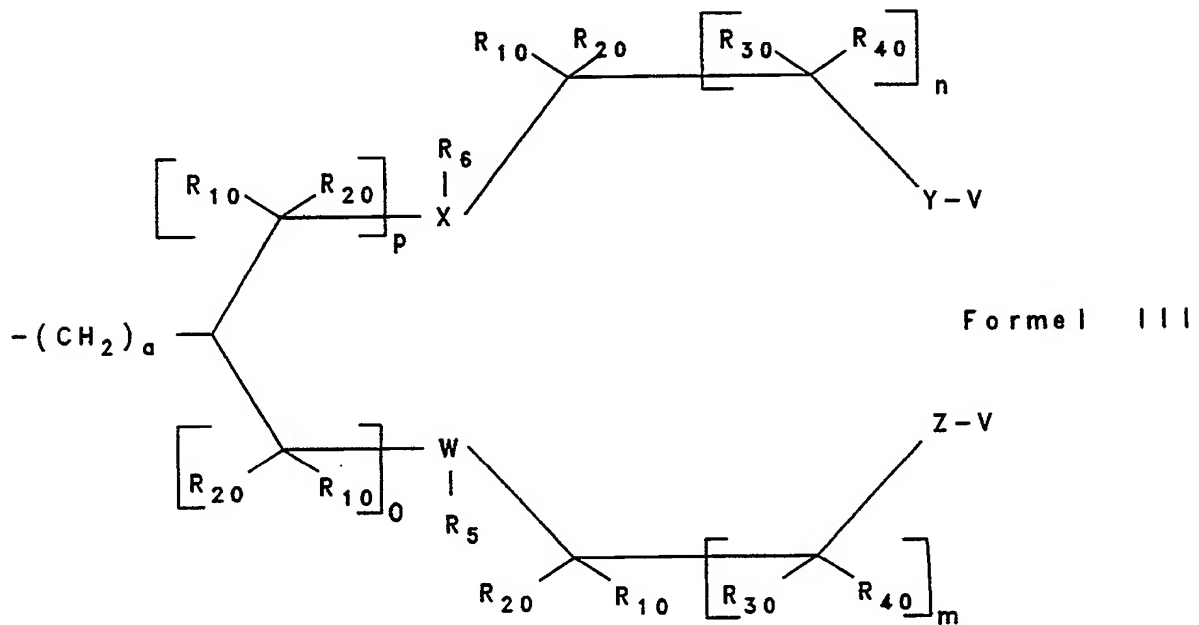


Formel I

Formel II

wobei

X eine nucleophile Abgangsgruppe, insbesondere Chlor, Brom oder Tosylat, bedeutet und  $R_4$  einen für R gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 genannten Rest bedeutet, wobei in diesen Resten ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch  $^{11}\text{C}$ -Kohlenstoff ersetzt sind oder ein oder mehrere Stickstoffatome durch  $^{13}\text{N}$ -Stickstoff ersetzt sind oder ein oder mehrere Sauerstoffatome durch  $^{15}\text{O}$ -Sauerstoff ersetzt sind oder ein oder mehrere Halogenatome einer Halogensorte F, Cl, Br oder I durch ein entsprechendes radioaktives Isotop ersetzt sind oder einen Rest der Formel III, der mindestens ein  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  Isotop chelatiert, bedeutet,



Formel III

wobei

W, X, Y und Z unabhängig voneinander N oder S bedeuten,  $R_{10}$  und  $R_{20}$  zusammen jeweils doppelt gebundenes O oder S bedeuten oder  $R_{10}$ ,  $R_{20}$ ,  $R_{30}$ ,  $R_{40}$ ,  $R_5$  und  $R_6$  gleich oder verschieden sind und H,  $-(\text{CH}_2)_a-\text{CH}_3$ ,  $-\text{COOR}'$ ,  $-\text{CO NR}'$ ,  $-\text{CONR}'\text{R}''$ ,  $-\text{OR}'$ ,  $-\text{SO}_3\text{R}'$ ,  $-\text{OCOR}'$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{CONHCH}_2\text{COOH}$ ,  $-\text{SR}'$ ,  $-\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{COR}'$ , bedeuten,

wobei

$R'$  und  $R''$  gleich oder verschieden sind und H,  $-(\text{CH}_2)_b\text{CH}_3$ , Phenyl, p-Hydroxyphenyl, N-Piperidinyl, N-Piperazinyl oder N-Morpholinyl bedeuten, V H,  $-\text{COCH}_3$ ,  $-\text{COC}_6\text{H}_5$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $-\text{COCH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{COCH}_2\text{COOH}$  bedeutet und m, n, o und p jeweils unabhängig voneinander 0, 1 oder 2 und a und b jeweils unabhängig voneinander eine ganze Zahl von 0 bis 20 bedeuten.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß im Chelatbildner der Formel III

Y und Z S,

X und W N ist,

R<sub>10</sub> und R<sub>20</sub> zusammen einen doppelt gebundenen Sauerstoff bedeutet und/oder  
 R<sub>10</sub>, R<sub>20</sub>, R<sub>30</sub>, R<sub>40</sub>, R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> gleich oder verschieden sind und —H, —(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>CH<sub>3</sub>, —COOR', —CONR'R'',  
 —NR'R'' oder —OR' bedeuten,  
 wobei R' und R'' gleich oder verschieden sind und H, —(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>CH<sub>3</sub>, Phenyl oder p-Hydroxyphenyl be-  
 deuten,

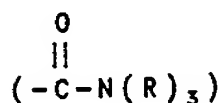
V —H, —COCH<sub>3</sub>, —COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> oder —CH<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> bedeutet,

m, n, o und p identisch sind und 0, 1 oder 2 und

a und b identisch sind und eine ganze Zahl von 0 bis 5 bedeuten.

6. Verfahren nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß im Chelatbildner der Formel III m, n, o  
 und p identisch sind und 0 oder 1 sind, wobei

R<sub>10</sub> und R<sub>20</sub> jeweils Wasserstoff oder R<sub>10</sub> und R<sub>20</sub> bilden zusammen ein doppelt gebundenes O, sofern mit  
 dem benachbarten X oder W eine Carbonylamidostruktur



ausgebildet wird,

R<sub>30</sub> zusammen mit R<sub>40</sub> —(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>—CH<sub>3</sub> bedeutet, wobei a eine ganze Zahl von 0 bis 5 ist und

R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff oder —(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>—CH<sub>3</sub> bedeuten, wobei a eine ganze Zahl  
 von 0 bis 5 ist.

7. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Chelatbild-  
 ner der Formel III ein 99m-Tc-Isotop chelatisiert enthält.

8. Verbindungen der allgemeinen Formel II herstellbar nach einem Verfahren gemäß einem oder mehreren  
 der Ansprüche 4 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß

R, R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> entsprechend wie bei den Verbindungen der allgemeinen Formel I gewichtet sind und  
 darüberhinaus

R<sub>4</sub> —(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>—CH<sub>3</sub>, —(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>—C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>—R<sub>3</sub>, —(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>—(CO)—C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>—R<sub>3</sub>, wobei

R<sub>3</sub> H, —CONR'R'', OR', —SO<sub>3</sub>R', F, Cl, Br, I oder —NR'R'' ist, bedeutet, wobei

a und b unabhängig voneinander 0 oder 1 und

R' und R'' gleich oder verschieden sind und H oder —(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>—CH<sub>3</sub> bedeuten.

9. Verbindungen nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>4</sup> jeweils nur ein einziges radioaktives  
 Isotop eines der angegebenen Elemente enthält.

10. Verbindungen nach den Ansprüche 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß das radioaktive Element <sup>123</sup>I,  
<sup>11</sup>C oder <sup>99m</sup>Tc ist.

11. Verwendung der Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 8 bis 10 als Pharmakon in der  
 Nuklearmedizin.

12. Verwendung der Verbindung nach dem oder mehreren der Ansprüche 8 bis 10 als Neuroleptikum  
 und/oder als Analgetikum.

13. Diagnostikum enthaltend eine Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 8 bis 10 zur  
 Anwendung in der Nuklearmedizin.

- Leerseite -